



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

**ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER DE MAMA:
¿COMPARTEN MARCAS DISTINTIVAS
COMUNES?**

ALUMNA: DESIRÉE ALCÓN GILETE

TUTORA: MARÍA EUGENIA MUÑOZ BERMEJO

Salamanca, 9 de Mayo 2017

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ENVEJECIMIENTO	2
CÁNCER DE MAMA.....	2
OBJETIVOS.....	4
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	4
SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	5
MARCAS DISTINTIVAS DEL ENVEJECIMIENTO	5
MARCAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER DE MAMA	11
DISCUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	26
ABREVIATURAS	26
FIGURAS.....	27
TABLAS	29

RESUMEN

Objetivo: Determinar mediante la revisión bibliográfica cuáles son los posibles mecanismos moleculares o marcas distintivas comunes al envejecimiento y al cáncer de mama.

Método: búsqueda de ensayos clínicos y revisiones científicas que reúnan ciertos criterios preestablecidos (participantes mayores de 18 años, que analicen las marcas distintivas del envejecimiento o del cáncer de mama, publicados en lengua inglesa, etc.) en PubMed desde 03/09/2016 al 9/04/17. Se han seleccionando un total de 21 artículos científicos.

Resultados: Tras el análisis de los estudios seleccionados, las posibles características moleculares responsables del envejecimiento más determinantes por su incuestionable efecto negativo sobre este proceso son la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis. Por otra parte, en cuanto a las marcas distintivas del cáncer de mama, no es posible aún establecer una jerarquía entre las diferentes características propuestas, aunque en 4 de los artículos seleccionados se destaca el mantenimiento de la señal proliferativa como el rasgo más influyente.

Conclusión: El posible origen común entre el envejecimiento y el cáncer de mama, es la acumulación de daño celular a lo largo de los años, el cual puede conducir a una sobreexpresión oncogénica y al desarrollo de esta neoplasia. Aunque ambos son procesos de génesis compleja, están influenciados por fenotipos intermedios y existen mecanismos moleculares comunes entre ellos, que podrían explicar el aumento en la incidencia del cáncer de mama a medida que envejecemos.

INTRODUCCIÓN

ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso de génesis compleja, en el que suceden cambios tanto a nivel molecular como fisiológico, que conllevan una degeneración y deterioro funcional de los órganos, incrementando el riesgo a desarrollar determinadas patologías, como el cáncer, la diabetes, las enfermedades vasculares y degenerativas, y aumentando la vulnerabilidad a la muerte. El grado de envejecimiento presenta variabilidad entre individuos, debido a la interacción entre un componente genético de herencia poligénica y el ambiente.¹

Para profundizar en el estudio del proceso, se han caracterizado un grupo de trastornos genéticos, los síndromes progeroides, que se caracterizan por poseer las características clínicas que imitan al envejecimiento fisiológico, como son la pérdida de cabello, la baja estatura, las enfermedades cardiovasculares o la osteoporosis. Las progerias no muestran diferencias objetivas en la prevalencia según el sexo o la etnia, y aparecen a una edad temprana, principalmente debido a defectos en la envoltura nuclear y en los mecanismos de reparación del DNA. Los individuos afectados fallecen en la infancia o en la adolescencia generalmente por problemas cardiovasculares y por degeneración musculoesquelética.²

En este trabajo, se han estudiado y categorizado los determinantes celulares y moleculares característicos del envejecimiento, proponiendo nueve marcas distintivas mostradas en la *figura 1 (pág.27)*, y que deben de cumplir una serie de requisitos: cada marca distintiva debe manifestarse durante el envejecimiento normal, su mejora experimental debe retrasar el proceso y su agravación experimental, acelerarlo. Existe una amplia interconexión entre estas nueve características; por lo tanto, la mejora de una de ellas puede afectar al resto.¹

CÁNCER DE MAMA

El término cáncer engloba a un variado grupo de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales, capaces de sufrir una multiplicación rápida e invadir tejidos adyacentes así como a órganos alejados.³

El cáncer de mama es el segundo tipo de tumor más frecuente a nivel mundial, y el más común en el sexo femenino. En 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de nuevos casos, englobando un 25 % del total de los tumores. Es la quinta causa de fallecimiento por cáncer general, siendo la más frecuente en los países subdesarrollados (14,3% del total), y la segunda causa de mortalidad en las regiones desarrolladas (15,4%)³.

Existen una serie de factores de riesgo⁴⁻⁷ que aumentan la susceptibilidad al cáncer de mama, los cuales se han recogido en la *tabla 1 (pág.29)*. Entre ellos, la edad es el factor epidemiológico que confiere mayor riesgo. En la *figura 2 (pág.27)*, se representa el efecto de la edad sobre la incidencia del cáncer de mama a nivel mundial, la cual incrementa a medida que envejecemos, duplicándose cada 10 años hasta el momento de la menopausia, a partir de la cual, el número de casos disminuye. La evidencia muestra que a edades más tempranas el cáncer de mama presenta distinto comportamiento. Así, las mujeres menores de 40-45 años desarrollan neoplasias más agresivas y con peores pronósticos que las mujeres mayores de 65 años, suelen ser ER- (receptor de estrógenos), son de mayor tamaño, de alto grado de malignidad, suelen presentar afectación ganglionar y el periodo libre de enfermedad es menor.

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea. Tumores similares histopatológicamente pueden responder de distinta manera a las mismas terapias. La evidencia sugiere que esta heterogeneidad en el comportamiento clínico puede deberse a diferentes características moleculares entre los tumores, por ejemplo, en su perfil de expresión génica. De acuerdo a estos perfiles de expresión, *Dai et al.*⁸ propusieron clasificar los tumores de mama en cinco subtipos intrínsecos: luminal A, luminal B, ERBB2-positivos, normal-like y tumores basales. Para facilitar su descripción se ha elaborado la *tabla 2 (pág.30)* con las principales características según el tipo de tumor.

En este trabajo, se incluyen seis características biomoleculares del cáncer de mama recogidas en la *figura 3 (pág.28)*, las cuales pueden justificar la notable diversidad de

esta enfermedad neoplásica. Además se proponen dos características habilitadoras que permiten la adquisición de esta específica biología molecular del cáncer de mama.

OBJETIVOS

Determinar mediante la revisión bibliográfica cuáles son los posibles mecanismos moleculares o marcas distintivas comunes al envejecimiento y al cáncer de mama. Para lograr el objetivo global, se plantearon dos objetivos específicos:

1. Identificar las marcas distintivas que contribuyen al proceso de envejecimiento.
2. Categorizar las marcas distintivas del cáncer de mama.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

-Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda sistemática desde el **03/09/2016 al 9/04/17** en la base de datos de PUBMED disponible en la siguiente dirección electrónica: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Se han empleado como términos “MeSH” la palabra “**hallmarks**”, “**breast cancer**” y “**aging**”, con los filtros “**clinical trial**” y “**science integrity review**”. Como resultado de esta búsqueda, se seleccionaron **97 publicaciones**.

De estos artículos se escogieron todos aquellos que por su título o resumen tuvieran íntima relación con el tema analizado en esta revisión. Esto nos permitió seleccionar **43 artículos**.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

-Criterios de inclusión:

- Participantes mayores de 18 años en los “clinical trial”.
- Estudios en los que se analicen las **marcas distintivas del envejecimiento**.
- Artículos que describan y estudien los **sellos moleculares que caracterizan al cáncer de mama en mujeres**.
- Estudios realizados en humanos y otras especies.
- Artículos publicados en lengua inglesa.
- Publicaciones entre el 01/01/2011 hasta el 9/04/ 2017.

-Criterios de exclusión:

- Estudios que no analizan las marcas distintivas del envejecimiento ni del

cáncer de mama.

- Estudios que analicen sellos característicos de otros tipos de neoplasias.
- Estudios anteriores al año 2011.

Una vez aplicados estos criterios, de los 43 artículos encontrados se han seleccionado **21** para el análisis de los resultados. En la *figura 4 (pág.28)* se muestra un resumen de esta estrategia de búsqueda y de la selección de estudios realizada.

SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De los 21 estudios para su análisis comparativo, en 15 de los artículos ^{1, 10-23} se recogen las marcas moleculares distintivas del envejecimiento, y en los restantes ^{9, 23-27}, las responsables del desarrollo del cáncer de mama.

Solo uno de los artículos en relación con el proceso del envejecimiento recoge las nueve marcas distintivas ¹, el resto analiza únicamente algunas de ellas. Para un mejor análisis y comparación de éstos se ha elaborado la *tabla 3 (pág.31)*, donde se detallan las características estudiadas en cada uno de ellos.

Con respecto a los estudios del cáncer de mama, solo *Hanahan et al.*⁹ muestran las seis características moleculares de este tipo de neoplasia, junto con las características habilitadoras, las cuales en 3 de estos estudios ²⁵⁻²⁷ se designan como marcas necesarias para la adquisición del resto de sellos distintivos. En la *tabla 4 (pág.32)* se recogen los sellos distintivos que se han analizado en cada estudio seleccionado.

A continuación se describirán los resultados y su interpretación de las diferentes marcas distintivas de ambos, comparándose posteriormente los que en nuestra opinión, son comunes entre el proceso de envejecimiento y el cáncer de mama.

MARCAS DISTINTIVAS DEL ENVEJECIMIENTO

1. Inestabilidad genómica

La acumulación del daño genético durante la vida desempeña un papel fundamental en el proceso de envejecimiento. La integridad y la estabilidad del DNA están afectadas por agentes físicos, químicos y biológicos exógenos, además de por factores endógenos, como son los errores de replicación del DNA, las reacciones hidrolíticas y las especies reactivas de oxígeno.¹

Se han llevado a cabo estudios en diferentes especies, en los que se ha observado que los defectos en los mecanismos reparadores del DNA, causan una aceleración del envejecimiento, siendo esto especialmente evidente en algunas progerias.^{1,10}

Además de estas lesiones directas sobre el DNA, eventualmente existen deficiencias en la arquitectura nuclear, llamadas “laminopatías” que se relacionan también con el desarrollo de síndromes de envejecimiento prematuro.¹¹

2.Acortamiento telomérico

Los telómeros son particularmente susceptibles al deterioro provocado por el aumento de la edad.¹ La telomerasa es una DNA polimerasa capaz de replicar completamente los extremos terminales de las moléculas de DNA lineales, pero la mayoría de las células somáticas de los mamíferos no expresan esta enzima, lo que conlleva una pérdida progresiva y acumulativa de las secuencias del protector telomérico de los extremos cromosómicos. En estudios con modelos de ratones modificados genéticamente se ha observado una menor supervivencia en los individuos con telómeros más cortos, y han revelado que la estimulación experimental de la telomerasa puede retrasar el envejecimiento fisiológico de las células sin provocar una transformación oncogénica.¹²

3. Alteraciones epigenéticas

Se trata de modificaciones heredables que no dependen de la secuencia del DNA, y, a diferencia de las mutaciones, son reversibles. Implican alteraciones en los patrones de metilación del DNA, modificaciones post-traduccionales de las histonas y una remodelación de la cromatina. El aumento de la acetilación de las histonas H4K16, H4K20 trimetilación o H3K27 trimetilación, son marcas epigenéticas asociadas con la edad.^{1,13}

3.1.Modificación de las histonas

Las manipulaciones en las enzimas modificadoras de las histonas pueden influir en el envejecimiento a través de mecanismos puramente epigenéticos, incidiendo en la reparación del DNA y en la estabilidad genómica.¹

En mamíferos, se han estudiado tres miembros de la familia de las sirtuínas (SIRT) implicadas en el envejecimiento saludable. La sobreexposición transgénica de SIRT1, mejora aspectos de salud durante el envejecimiento, al incluir acciones celulares que

favorecen la estabilidad genómica, pero no incrementa la longevidad ¹. La SIRT6 regula la estabilidad genómica, la señalización del NF- κ B (factor de transcripción nuclear) y la homeostasis de la glucosa a través de la desacetilación de las histonas H3K9; ratones transgénicos macho expuestos a esta proteína tienen una vida útil de mayor longevidad que los animales control, y además ratones modificados genéticamente deficientes de SIRT6 muestran un envejecimiento acelerado ¹³. A través de las SIRT3 mitocondriales, se han investigado determinados beneficios de la restricción dietética (DR) en la longevidad; sus efectos no conllevan una modificación en las histonas sino una desacetilación de las proteínas mitocondriales. ¹

3.2.Metilación del DNA

Existe una compleja asociación entre la metilación del DNA y el envejecimiento, aunque actualmente no se ha demostrado experimentalmente que la esperanza de vida se pueda aumentar a través de la alteración de estos patrones, porque los humanos y ratones con síndromes progeroides muestran patrones de metilación del DNA y modificaciones de las histonas similares a las observadas en el envejecimiento normal. ¹

3.3.Remodelación de la cromatina

Las proteínas cromosómicas como la HP1 α (1 alfa proteína heterocromatina) y los factores de remodelación de la cromatina, como las proteínas del grupo Polycomb (proteínas esenciales en la proliferación de las células madre durante la embriogénesis) o el complejo NuRD (complejo remodelador del nucleosoma), están disminuidas tanto en el envejecimiento normal como en el patológico ¹. *Larson et al.* ¹⁴ observaron que moscas con mutaciones en el gen que codifica la proteína HP1 α presentaron una supervivencia menor.

4.Pérdida de la proteostasis

Tanto el envejecimiento como algunas enfermedades ligadas a él (Alzheimer, Parkinson o cataratas), están relacionadas con la pérdida de la capacidad para preservar la homeostasis proteica ¹. Existen unos mecanismos para mantener la estabilidad y funcionalidad de los proteomas celulares cuando agentes endógenos o exógenos provocan el desdoblamiento de las proteínas o dañan el plegamiento durante la síntesis. Las proteínas desdobladas son replegadas por las proteínas de choque

térmico (HPS) o bien son dirigidas hacia una macroautofagia a través de las chaperonas Hsc70. Si estas se dañan con la edad, las proteínas no se repliegan o no se degradan una vez desdobladas, se acumulan y provocan efectos proteotóxicos.¹⁵⁻¹⁷

5.Desregulación de vías de señalización metabólicas

El eje somatotrófico en mamíferos comprende la hormona de crecimiento humana (HGH) producida por la hipófisis anterior, y su mediador secundario, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), producido como respuesta a la HGH en las células, fundamentalmente en los hepatocitos. La vía de señalización intracelular de IGF-1 es la misma que la desencadenada por la insulina, y se conoce como vía IIS. Los polimorfismos genéticos o mutaciones que produzcan una disfunción de esta vía o de alguno de sus componentes conlleva un aumento de la longevidad^{1,18}. Pero existe una paradoja, los niveles de HGH y de IGF-1 disminuyen con la edad, mientras que un descenso constitutivo aumenta la esperanza de vida. Se trata de una respuesta defensiva que pretende frenar el crecimiento celular y el metabolismo con el fin de disminuir el daño celular. Pero esta respuesta puede volverse en contra ya que niveles excesivamente disminuidos en la vía IIS son incompatibles con la vida.¹⁹

Existen otros sistemas de regulación nutricional como el mTOR, que regula el metabolismo anabólico detectando por altas concentraciones de aminoácidos, y su inhibición se asocia con un aumento de la longevidad¹⁸. Una manipulación farmacológica que imite un estado de disponibilidad nutricional limitada, como con la rapamicina (fármaco que inhibe la cascada de transducción de señal mTOR), extiende la longevidad en los ratones.^{1,19}

6.Disfunción mitocondrial

La eficacia de la cadena respiratoria disminuye con la edad, lo que aumenta la liberación de electrones y disminuye la producción de ATP. Aún no se han descubierto los detalles de la relación entre la disfunción mitocondrial y el envejecimiento. En relación con esta disfunción, analizaremos las especies reactivas de oxígeno, las alteraciones mitocondriales y la mitohormesis.

6.1.Especies reactivas de oxígeno (ROS)

La teoría de los radicales libres propone que la disfunción mitocondrial progresiva que se produce a medida que envejecemos, conlleva un aumento de la producción de ROS, lo que a su vez produce un mayor deterioro mitocondrial y aumenta el daño celular global.¹⁶

En los últimos años, se ha reevaluado esta teoría, ya que se observó que el aumento de ROS puede prolongar la vida útil de la levadura y *C. elegans*. Así, en ratones modificados genéticamente para aumentar las ROS mitocondriales y el daño oxidativo, no se acelera el envejecimiento¹. Además los procesos genéticos realizados en laboratorio encaminados a aumentar las defensas antioxidantes no extienden la longevidad, y los que alteran la función mitocondrial aceleran el envejecimiento sin aumentar las ROS.¹

Las dos líneas de evidencia en apariencia contradictorias, se pueden armonizar considerando a las ROS como una señal de supervivencia: a medida que avanza la edad cronológica, los niveles de ROS aumentan intentando mantener la supervivencia, hasta que revelan su propósito original, agravando el daño asociado a la cronicidad.²⁰

6.2. Biogénesis e integridad mitocondrial

Las disfunciones mitocondriales pueden contribuir al envejecimiento independientemente de las ROS. Estas deficiencias pueden afectar a la señalización de la apoptosis y desencadenar reacciones inflamatorias favoreciendo a las ROS y a la activación de las inflamasomas (un conjunto multiproteico citoplasmático que desempeña un papel fundamental en el inicio de la respuesta inflamatoria tras un estímulo intracelular).¹

La disminución de la eficiencia de la bioenergética molecular debido al envejecimiento puede ser causa de varios mecanismos convergentes, entre ellos la reducción de la biogénesis mitocondrial, por ejemplo, la desencadenada por el desgaste de los telómeros. Además, las SIRT pueden actuar como sensores metabólicos y controlar la función mitocondrial, constituyendo un factor protector frente a las enfermedades asociadas con la edad.²¹

Otros mecanismos que afectan negativamente a la bioenergética mitocondrial son la acumulación de mutaciones y deleciones en el DNAm (Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial), la oxidación de proteínas mitocondriales, la desestabilización de la organización macromolecular de la cadena respiratoria, los cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales y una mitofagia defectuosa²². Se ha sugerido

que una acumulación del daño en el DNA combinado con la disfunción mitocondrial puede contribuir al proceso de envejecimiento.

6.3.Mitohormesis

Las disfunciones mitocondriales durante el envejecimiento también se asocian con la hormesis. Según este concepto, los tratamientos tóxicos leves conllevan respuestas compensatorias positivas superiores a la reparación del daño y aportan una mejora a la salud de la célula. Hay evidencias sobre la metformina como tóxico mitocondrial leve en mamíferos, pero que proporciona longevidad al ratón al inducir a un estado de baja energía cuando se le administra a partir de una edad temprana.¹

7. La senescencia celular

La senescencia celular es una detención estable del ciclo celular asociado a cambios fenotípicos estereotipados. Está causada tanto por el acortamiento de los telómeros como por numerosos estímulos asociados al envejecimiento.¹⁷

En los organismos jóvenes, previene la proliferación de células dañadas, y así protege contra el cáncer y mantiene la homeostasis del tejido, pero con los años, aumenta la cantidad de células senescentes, disminuyendo su aclaramiento y la reposición celular. Este hecho hace que asumamos su contribución al envejecimiento ya que en organismos de avanzada edad, este sistema de renovación celular puede perder eficacia o se puede agotar la capacidad de regeneración de las células progenitoras, de tal manera que se produce un acúmulo de las senescentes. Además de los daños en el DNA, en estudios recientes se han recogido más de 50 alteraciones oncogénicas o mitógenos capaces de inducir la senescencia, de tal modo, que si conseguimos una mejora en las vías de los genes supresores de tumores, se podía aumentar la longevidad.¹

8. Agotamiento de las células STEM

Con el envejecimiento se produce una disminución de la capacidad de regeneración de los tejidos, y por lo tanto, hay una reducción de la actividad del ciclo celular de las células madre hematopoyéticas. Células senescentes se someten a un menor número de divisiones celulares que las jóvenes, lo que lleva a una acumulación del daño en el DNA.¹

9.Alteración de la comunicación intercelular

También el envejecimiento implica cambios en la comunicación celular. A nivel neurohormonal, a medida que aumentan las reacciones inflamatorias, la inmunovigilancia frente a patógenos y células premalignas disminuye.¹

Existe un fenotipo pro-inflamatorio asociado al envejecimiento en mamíferos llamado “inflammaging”, resultado de numerosas causas como la acumulación de daño en los tejidos, la disfunción del sistema inmune, la secreción de citoquinas pro-inflamatorias de las células senescentes o una respuesta autofágica deficiente.²³

Paralelamente al “inflammaging”, existe una disfunción de los sistemas adaptativos del sistema inmune, provocando una inmunisenescencia e incapacitando al organismo en la eliminación de agentes infecciosos, células infectadas, o células al borde de la malignización.²³

MARCAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER DE MAMA

En relación con el cáncer de mamá, se han caracterizado seis marcas distintivas que podrían justificar la amplia diversidad de este tipo de neoplasia, junto con dos características habilitadoras que permiten la adquisición del resto de sellos distintivos.

1.Mantenimiento de la señal proliferativa

Según *Hanahan et al.*⁹ el rasgo más determinante en el desarrollo tumoral es la capacidad celular para sostener la proliferación crónica. Las células cancerosas poseen la capacidad de liberar factores de crecimiento propios y activar componentes de las vías de señalización sin necesidad de un ligando no tumoral.²⁴⁻²⁶

Otra de las causas probables que potencia esta proliferación descontrolada, son los defectos en los bucles de retroalimentación negativa. Un ejemplo fundamental es el de la mTOR, un coordinador del crecimiento y el metabolismo celular clave en la vía PI3K(vía de la fosfatidilinositol-3-kinasa). La PI3K es determinante en numerosos aspectos del crecimiento y la supervivencia celular. Una activación permanente de esta vía favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y la resistencia a los tratamiento antineoplásicos. Determinados circuitos proliferativos de células neoplásicas, son resultado de la activación de la mTOR; por lo tanto, cuando esta enzima es inhibida farmacológicamente (por ejemplo con la rapamicina), los mecanismos de retroalimentación negativa pierden efectividad en su regulación, lo que conlleva a un aumento en la actividad de PI3K.⁹

2.Evasión de los supresores del crecimiento

La pérdida de los genes supresores de tumores está implicada en la progresión tumoral, de modo que defectos en la heterocigosidad de genes como el BCRA1, BCRA2 y el P53, son uno de los pasos iniciales en la oncogénesis, de hecho, una simple disminución en la expresión de estos puede promover el desarrollo del cáncer de mama.^{9,24}

La proteína RB (retinoblastoma) y la TP53 (Proteína Tumoral p53) son los supresores prototípicos que actúan en los dos circuitos clave de regulación celular. La primera integra fundamentalmente señales extracelulares, determinando si una célula debe progresar en su ciclo de crecimiento y división, con lo cual, células neoplásicas con defectos en esta vía carecen de un mecanismo de inhibición en la proliferación. Por el contrario, la TP53 traduce señales principalmente intracelulares, si existen mutaciones en el genoma no reparables, o los niveles de glucosa u oxigenación no son óptimos, esta proteína puede detener el ciclo celular de dichas células, o incluso desencadenar la apoptosis.²⁵

Además, durante la oncogénesis, también está suprimida la inhibición por contacto que ocurre en los tejidos no cancerosos como mecanismo de homeostasis del crecimiento y la proliferación celular, en los cuales se forman monocapas de células confluentes.⁹

3. Activación de la invasión y metástasis

El progreso de los carcinomas a mayores grados patológicos de malignidad se refleja en la invasión local y en la aparición de metástasis a distancia. La característica de mayor influencia en este hecho es la pérdida de la función de la E-cadherina en las células tumorales. Esta proteína fomenta el ensamblaje de láminas de células epiteliales mediante la formación de uniones adherentes con los epitelios adyacentes y así mantiene la quiescencia de las células dentro de estas hojas. Un aumento en la expresión en la E-cadherina frena la invasión y la metástasis tumoral, y por el contrario, una reducción en ella potencia estos fenotipos.^{9,24,25,27}

Actualmente las investigaciones se dirigen hacia la EMT (Transición Epitelio-Mesenquimal). Este programa regulador del crecimiento conlleva una transformación

de las células epiteliales, adquiriendo la capacidad de invasión y difusión, así como la resistencia a la apoptosis. Este proceso está regulado por factores de transcripción, que pueden inhibir directamente la expresión de la E-cadherina y que dotan a las células biológicas de ciertos rasgos como son la pérdida de las uniones adherentes, la conversión de una morfología poligonal/epitelial a una alargada/fibroblástica, la liberación de enzimas capaces de degradar la matriz, un aumento de la motilidad y un incremento de la resistencia a la apoptosis. Además, las células cancerosas de los márgenes invasivos de ciertos tumores están sometidos a una EMT distinta que las células situadas en los núcleos de estas lesiones, demostrándose así la influencia de los estímulos microambientales.^{25,27}

Paralelamente, se investiga la interferencia existente entre las células cancerosas y las células del estroma neoplásico que repercuten en la capacidad de invasión y metástasis. Los macrófagos de la periferia del carcinoma, fomentan la invasión local mediante la liberación de enzimas capaces de degradar la matriz, tales como las metaloproteinasas y las proteasas de cisteína-catepsina. En un modelo experimental de cáncer de mama metastásico, los macrófagos asociados al tumor (TAMs) activan el factor de crecimiento epidérmico (EGF) de las células del cáncer, mientras que estas estimulan recíprocamente a los macrófagos con CSF-1 (factor estimulante de colonias), facilitando así la intravasación en el sistema circulatorio y la diseminación metastásica.⁹

Otra capacidad que permite la formación de metástasis a distancia, es la de auto-siembra: el estroma de apoyo que surge en el tumor primario contribuye a la adquisición de rasgos malignos y pueden proporcionar intrínsecamente una zona de resiembra por células cancerosas que emanan de las lesiones metastásicas circulantes. Cabe destacar que en el carcinoma mamario, así como en otros tipos de cáncer, las metástasis macroscópicas pueden estallar décadas después del tumor primario, aunque haya sido extirpado quirúrgicamente o destruido por fármacos. En experimentos muy recientes se ha demostrado que el déficit de determinados nutrientes puede inducir al encogimiento de las células cancerosas, las cuales adoptan un estado de latencia reversible. Estas micrometástasis latentes pueden reanudar su crecimiento y proliferación activa con determinados cambios en el microambiente del tejido, como por ejemplo, con un mayor acceso a nutrientes.²⁷

4. Inmortalidad replicativa

Las células cancerosas requieren un potencial de replicación ilimitado para generar tumores macroscópicos. Por el contrario, las células no tumorales sufren un número limitado de ciclos de crecimiento celular y divisiones sucesivas debido a la senescencia celular (un estado no proliferativo pero viable) y a la apoptosis. En raras ocasiones, las células exhiben estas dos barreras, siendo capaces de proliferar en cultivo sin evidencia alguna de senescencia ni de apoptosis, proceso denominado “inmortalización”.⁹

Se ha demostrado que los telómeros que protegen los extremos cromosómicos participan directamente en la capacidad de proliferación ilimitada. Estos se acortan con el tiempo, perdiendo la capacidad de proteger los extremos del DNA cromosómico y generando fusiones de extremo a extremo, las cuales generan cromosomas dicéntricos inestables codificando un cariotipo que amenaza la viabilidad celular. Como ya señalamos anteriormente, la telomerasa es un DNA polimerasa especializada en añadir segmentos de repetición a los extremos del DNA telomérico. Esta enzima está prácticamente ausente en las células “no-inmortalizadas”, pero se expresa en niveles funcionales importantes en el 90% de las células “inmortalizadas” espontáneamente, incluyéndose las células del cáncer humano. Al extender el DNA telomérico, es capaz de contrarrestar la erosión telomérica progresiva, por lo tanto, su presencia se correlaciona con la resistencia a la inducción tanto de la senescencia como de la apoptosis. Por el contrario, la supresión de la actividad de esta enzima conduce a un acortamiento de los extremos teloméricos y a la activación de una u otra de estas barreras proliferativas. Experimentos en ratones modificados carentes de telomerasa, indican que los telómeros consecuentemente acortados pueden conducir a células premalignas a un estado senescente que contribuye, junto con la apoptosis, para atenuar la oncogénesis en ratones modificados genéticamente para desarrollar determinados tipos de cáncer.²⁴

Tanto la senescencia como la apoptosis se han establecido como defensas contra el cáncer, ya que impiden la derivación de clones de células preneoplásicas y neoplásicas. Acorde a esto, las células neoplásicas incipientes agotan su dotación replicativa por una de estas dos barreras, pero las células “inmortalizadas” pueden llegar a la formación de tumores gracias a su capacidad para mantener el DNA telomérico en

longitudes suficientes como para evitar la senescencia o la apoptosis, gracias a la regulación positiva de la expresión de la telomerasa.²⁵

5. Inducción a la angiogénesis

La neovasculatura asociada al tumor se genera por el proceso de angiogénesis. Durante la progresión tumoral, la angiogénesis está activada de forma permanente ya en la fase premaligna, y así aporta el sustento nutricional y de oxígeno a las células tumorales y se encarga de la evacuación de los desechos metabólicos y de dióxido de carbono. La acción de dos reguladores angiogénicos determinan principalmente este proceso, uniéndose a receptores de superficie celular y estimulando o inhibiendo la formación de vasculatura: el VEGF-A (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular A) es conocido por ser un inductor de la angiogénesis, y su expresión está regulada por la hipoxia y por la señalización de los oncogenes. Por el contrario, el TSP-1 (trombospondina-1) es capaz de contrarrestar esta acción proangiogénica del VEGF-A, evocando señales supresoras.²⁴

6. Resistencia a la muerte celular

Las investigaciones han revelado que la muerte celular programada por apoptosis actúa como una barrera natural frente al desarrollo del cáncer²⁴. Las células tumorales desarrollan múltiples estrategias para limitar o inhibir la apoptosis. La más frecuente es la pérdida de la función del gen supresor de tumores TP53 el cual funciona como un sensor de daño en el DNA, induciendo a la apoptosis mediante la regulación positiva de ciertas proteínas liberadas cuando existe rotura del DNA y otras anormalidades cromosómicas²⁵. Las células neoplásicas también pueden evitar esta muerte celular mediante el aumento de la expresión de los reguladores anti-apoptóticos Bcl-2 y Bcl-x_L, con el incremento de señales de supervivencia (IGF-1/2), por la regulación negativa de factores pro-apoptóticos (Bax, Bim, Puma), así como por cualquier cortocircuito de la vía inducida por un ligando extrínseco.²⁶

7. Características habilitadoras

Una vez analizadas las seis marcas distintivas del cáncer, ya definidas como las capacidades funcionales que permiten a las células cancerosas sobrevivir, proliferar y difundir, debemos destacar que su adquisición es posible gracias a la inestabilidad genómica en células neoplásicas, la cual provoca mutaciones aleatorias y al estado

inflamatorio de las lesiones premalignas y malignas, impulsado por el sistema inmune que facilita la progresión tumoral.⁹

7.1.Inestabilidad genómica

La sobreexpresión oncogénica debida a la amplificación génica es muy frecuente en muchos tipos de neoplasias. En el caso del cáncer de mama, los brazos cromosómicos que suelen presentar ganancias significativas son el 1q, 8q, 16p y 17q. El gen que codifica la CICLINA D1 es uno de los más comúnmente amplificados en este tipo de tumores (13%-21%). Otro oncogén sobreexpresado es el HER2/ERBB2/NEU. El gen HER2 es el que codifica el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y el Neu su homólogo en roedores; el ERBB2/HER 2 es un receptor de membrana perteneciente a la familia de los receptores tirosina-quinasa. Entre un 20-25% de los cánceres invasivos y en un alto porcentaje de los ductales in situ de alto grado presentan una sobreexpresión de estos genes.²⁵⁻²⁷

7.2.La inflamación como promotor del tumor

Los estudios anatomopatológicos han demostrado que cada lesión neoplásica contiene células inmunes en diferentes densidades. La inflamación, provocada por las células innatas diseñadas para combatir infecciones y cicatrizar heridas, puede resultar un apoyo inadvertido para la adquisición de las marcas distintivas del cáncer. La inflamación puede aportar moléculas bioactivas para el microambiente tumoral, incluyendo factores de crecimiento que sustentan la señalización de la proliferación, factores de supervivencia que limitan la muerte celular, factores proangiogénicos y enzimas de la matriz extracelular que facilitan la invasión y la metástasis, e inducen a la activación de la EMT. Además, las células inflamatorias poseen la capacidad de liberar sustancias químicas, en particular las ROS, que son activamente mutagénicas para las células cancerosas cercanas, acelerando su evolución genética hacia mayores estados de malignidad.⁹

DISCUSIÓN

Tras el análisis de los estudios seleccionados, las características moleculares responsables del envejecimiento más influyentes y determinantes por su incuestionable efecto negativo sobre este proceso son la inestabilidad genómica, el

acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis¹. La evidencia demuestra que el daño genómico acompaña al envejecimiento, y que su inducción artificial acelera el proceso ^{1,10,11}; esto es de gran interés en el particular caso de las progerias, donde defectos en la lámina nuclear celular conllevan a un envejecimiento prematuro. ^{1,2}

Paralelamente, es evidente la influencia del acortamiento de los telómeros en este proceso, ya que una disfunción patológica de ellos acelera el envejecimiento fisiológico, y una estimulación experimental de la telomerasa lo enlentece. ¹²

Señalamos además la importancia de las alteraciones epigenéticas asociadas al envejecimiento normal y a las progerias, y especialmente la importancia de la SIRT 6, cuya sobreexpresión extiende la longevidad al menos en ratones ^{2,13}. Por último, el daño en las HPS con la edad provocan una pérdida de la proteostasis, lo que a su vez contribuye al envejecimiento y a las patologías ligadas a él. ¹⁵⁻¹⁷

La desregulación de las vías de señalización metabólicas, la disfunción mitocondrial y la senescencia celular parecen influir en menor medida en el envejecimiento, ya que presentan efectos opuestos dependiendo de su intensidad¹. Es el caso de la senescencia, porque protege al organismo de patologías como el cáncer al detener el ciclo celular, pero, a su vez, un exceso promueve el envejecimiento ¹⁷. Del mismo modo, señales anabólicas mantenidas en el tiempo aceleran el envejecimiento ^{18,19}, y las ROS median la señalización celular y la supervivencia provocando daño celular a niveles elevados. ^{16,20}

El agotamiento de las células STEM y a la alteración de la comunicación intercelular las planteamos como consecuencia del daño celular provocado por el resto de las características específicas. ^{1,23}

Por otra parte, en cuanto a las marcas distintivas del cáncer de mama, no es aún posible establecer una jerarquía entre las diferentes características, ya que la evidencia muestra a las seis como importantes componentes integrantes de todos los subtipos del cáncer de mama. En cuatro de los estudios se destaca el mantenimiento de la señal proliferativa como el rasgo más determinante ^{9,24-26}, ya que los tejidos no neoplásicos, controlan la producción y la liberación de las señales proliferativas, mientras que las células cancerosas provocan una desregulación de estas señales y mantienen así una proliferación crónica. Además, la capacidad de invasión y metástasis ^{9,24,25,27} es una

característica específica de esta enfermedad, por su repercusión en la progresión de los carcinomas a mayores grados patológicos de malignidad.

Cuatro de los estudios revisados ^{9,25-27}, sugieren que la inestabilidad genómica es fundamental para la adquisición del resto de capacidades, ya que ciertos genotipos mutados proporcionan ventaja selectiva a los subclones celulares neoplásicos en el entorno local, lo que permite la progresión de la enfermedad.

Centrándonos en el objetivo global del presente trabajo, y una vez analizadas las marcas distintivas de ambos procesos, hemos podido constatar que la senescencia celular es una barrera protectora contra la expansión neoplásica incipiente ^{24,25}, pero a medida que envejecemos, el proceso de renovación celular pierde efectividad, y aumenta el riesgo de malignización, al disminuir el aclaramiento de las células senescentes ¹⁷. Por otra parte, el acortamiento de los telómeros que acompaña al envejecimiento ¹², conduce a las células premalignas a la senescencia o a la apoptosis, lo que atenúa la oncogénesis actuando como defensa protectora ^{24,25}. Además la inhibición farmacológica con rapamicina de la proteína mTOR aumenta la actividad de la PI3K favoreciendo el crecimiento competitivo de las células y la capacidad metastásica ^{24,25,27}, y a su vez, conlleva un aumento de la longevidad ^{18,19}. Otra causa de esta inmortalidad replicativa característica de las células cancerosas son las disfunciones mitocondriales asociadas a la edad ¹, que afectan a la señalización de la apoptosis ²⁵, eludiéndolos de su factor protector.

En cuanto a la restricción dietética, esta aumenta la longevidad ¹ e induce a las células neoplásicas a un estado de latencia reversible, pudiendo reanudar su crecimiento cuando existe un mayor acceso a nutrientes. ²⁷

También destacamos la importancia del fenotipo pro-inflamatorio asociado al envejecimiento o “inflammaging”, que puede actuar como promotor del tumor, aportando moléculas bioactivas que sustentan la señalización de proliferación y la resistencia a la muerte celular ²³. Además la inflamación también aporta factores pro-angiogénicos y enzimas que facilitan la invasión y la metástasis. ^{24,25,27}

Además con el envejecimiento se produce un aumento de las ROS ^{1,16,20}, las cuales son activamente mutagénicas para las células cancerosas cercanas y favorece la progresión a mayores grados de malignidad. ^{25,26}

Por último, la marca distintiva que muestra más paralelismos en ambos procesos y que sugiere un origen común de un mismo proceso subyacente es la inestabilidad genómica. La acumulación de daño celular a lo largo de los años se considera la causa principal del envejecimiento ^{1,10,11}. Paralelamente, este daño puede proporcionar ciertas ventajas a células aberrantes, o conducir a una sobreexpresión oncogénica, y desarrollar así cáncer. ²⁵⁻²⁷

En resumen, una vez analizados los estudios que hemos seleccionado, hemos podido establecer las posibles causas del aumento de la incidencia del cáncer de mama a medida que envejecemos, entre las que destacamos:

1. La principal causa del envejecimiento es la acumulación de daño celular, el cual fomenta la sobreexpresión oncogénica.
2. El aumento de las ROS a medida que envejecemos, puede provocar mutaciones en el genoma de las células cancerosas.
3. La pérdida de la efectividad en el proceso de renovación celular asociado a la edad, aumenta el riesgo de malignización.
4. El fenotipo “inflammaging” asociado al envejecimiento puede actuar como promotor del cáncer de mama.
5. Las disfunciones mitocondriales asociadas al envejecimiento, provocan una resistencia a la apoptosis.
6. La inmunovigilancia frente a las células premalignas disminuye con el envejecimiento.

Por el contrario, también hemos podido constatar que:

7. El acortamiento de los telómeros que acompaña al envejecimiento atenúa la oncogénesis.
8. La inhibición farmacológica del mTOR aumenta la longevidad a la vez que favorece el desarrollo de cáncer de mama invasivo.

9. La DR aumenta la longevidad y a su vez induce a las células cancerosas a un estado de latencia reversible.

BIBLIOGRAFÍA

1.López-Otín C, Blasco M, Patridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. Europe PMC Funders Group [Revista on-line] 2013 [consultado el 25 de noviembre de 2016]; 153(6):1194-1217.

Disponible en: [http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(13\)00645-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867413006454%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(13)00645-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867413006454%3Fshowall%3Dtrue)

2.Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. Dis Model Mech [Revista on-line] 2016 [consultado el 19 de diciembre de 2016]; 9(7):719-35. Disponible en: <http://dmm.biologists.org/content/9/7/719>

3.Ferlay J, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. GLOBOCAN 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013. Disponible en : <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

4. Stuckey A. Breast cancer: epidemiology and risk factors. Clin Obstet Gynecol [Revista on-line] 2011 [consultado el 23 de diciembre de 2016]; 54(1):96-102.

Disponible en: <http://journals.lww.com/clinicalobgyn/pages/articleviewer.aspx?year=2011&issue=03000&article=00015&type=abstract>

5.Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P, Staroslawska E. Breast cáncer risk factors. Prz Menopauzalny [Revista on-line] 2015 [consultado el 23 de diciembre de 2016]; 14(3):196-202. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Journal/-4/Streszczenie-25806>

6.Hussein A, Khoury K, Dbouk H, Khalil L, Mouhieddine T, El Saghir N. Epidemiology and prognosis of breast cáncer in Young Women. J Thorac Dis [Revista on-line] 2013 [consultado el 27 de diciembre de 2016];5 (Suppl 1):S2-S8. Diponible en: <http://jtd.amegroups.com/article/view/1215>

7. Ban K, Godellas C. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Revista on-line] 2014 [consultado el 8 de enero de 2017]; 23:209-422. Disponible en: [http://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(14\)00028-3/fulltext](http://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(14)00028-3/fulltext)
8. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* [Revista on-line] 2015 [consultada el 8 de enero de 2017]; 5(10): 2929-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656721/pdf/ajcr0005-2929.pdf>
9. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* [Revista on-line] 2011 [consultado el 28 noviembre];144(5):646-74. Disponible en: [http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue)
10. Gregg SQ, Gutiérrez V, Robinson AR, Woodell T, Nakao A, Ross MA, *et al.* A mouse model of accelerated liver aging caused by a defect in DNA repair. *Hepatology* [Revista on-line] 2012 [consultado el 9 de enero de 201]; 55(2):609–2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250572/pdf/nihms327090.pdf>
11. Cabanillas R, Cadiñanos J, Villameytide JA, Pérez M, Longo J, Richard JM *et al.* Néstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Part A* [Revista on-line] 2011 [consultado el 11 de enero de 2017]; 155A(11):2617–25. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.34249/epdf>
12. Bernardes B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F *et al.* Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* [Revista on-line] 2012 [consultado el 15 de enero de 2017]; 4(8):691–704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494070/pdf/emmm0004-0691.pdf>
13. Kanfi Y, Naiman S, Amir G, Peshti V, Zinman G, Nahum L, *et al.* The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature* [Revista on-line] 2012 [consultado el

23 de enero de 2017]; 483(7388): 218–21. Disponible en:
<http://www.nature.com/nature/journal/v483/n7388/full/nature10815.html>

14. Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, Liu J, Zhou J, Gaur K *et al.* Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. PLoS genetics [Revista on-line] 2012 [consultado el 3 de febrero de 2017]; 8(1). Disponible en:
<http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002473>

15. Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, *et al.* Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. Am J Pathol [Revista on-line] 2012 [consultada el 4 de febrero de 2017]; 180(3):963–72. Disponible en:
[http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(11\)01075-3/fulltext](http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(11)01075-3/fulltext)

16. Chiang WC, Ching TT, Lee HC, Mousigian C, Hsu AL. HSF-1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. Cell [Revista on-line] 2012 [consultado el 10 de febrero de 2017]; 148(1-2):322–34. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615449/pdf/nihms349593.pdf>

17. Höhn A, Weber D, Jung T, Ott C, Kochilk B, Kehm R *et al.* Happily (n)ever after. Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. Redox Biol [Revista on-line] 2017 [consultado el 15 de febrero de 2017]; 11:482–501. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228102/pdf/main.pdf>

18. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes [Revista on-line] 2012 [consultado el 16 de febrero de 2017]; 61(6):1315–22. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357299/pdf/1315.pdf>

19. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature [Revista on-line] 2013 [consultado el 18 de febrero de 2017]; 493(7432):338–45. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687363/pdf/nihms475301.pdf>

20. Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process . Trends Cell Biol [Revista on-line] 2011[consultado el 24 de febrero de 2017]; 21(10):569-76. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074523/pdf/nihms4495.pdf>
- 21.Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. Science [Revista on-line] 2011 [consultado el 24 de febrero de 2017]; 333(6046):1109–12. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405151/pdf/nihms392891.pdf>
22. Wang K, Klionsky DJ. Mitochondria removal by autophagy. Autophagy [Revista on-line] 2011[consultado el 28 de febrero de 2017]; 7 (3):297–300. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359476/pdf/auto0703_0297.pdf
- 23.Osorio FG, Barcena C, Soria-Valles C, Ramsay AJ, de Carlos F, Cobo J *et al.* Nuclear lamina defects cause ATM-dependet NF-kappa B activation and link accelerated aging to a sistemic inflammatory response. Genes Dev [Revista on-line] 2012 [consultado el 4 de marzo de 2017]; 26(20):2311-24. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475803/pdf/2311.pdf>
24. Chin L, Xia Y, Discher DE, Janmey PA. Mechanotransduction in cáncer. Curr Opin Chem Eng [Revista on-line] 2016 [conusltado el 9 de marzo de 2017]; 11:77-84 Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362117/pdf/nihms852453.pdf>
25. Xiaofeng D, Lianjian X, Ting L, Zhounghu B. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. J Cancer [Revista on-line] 2016 [consultado el 17 de marzo de 2017]; 7(10): 1281-94. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934037/pdf/jcav07p1281.pdf>
26. Ian AC, Charlton P. Molecular chess? Hallmarks of anti-cancer drug resistance. BMC Cancer [Revista on-line] 2017 [consultado el 20 de marzo de 2017]; 17:10. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214767/pdf/12885_2016_Article_2999.pdf

27. Manié E, Popova T, Battistella A, Tarabeux J, Caux- Moncoutier V, Golmard *et al.* Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinoma. Int J Cancer [Revista on-line] 2016 [consultado el 23 de marzo de 2017]; 138(4):891-900. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29829/full>

ANEXOS

ABREVIATURAS

ATP	Trifosfato de Adenosina
Bcl	Linfoma de Células B
CSF1	Factor Estimulante de Colonias 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DR	Restricción Dietética
EFG	Factor de Crecimiento Epidérmico
EMT	Transición Epitelio Mesenquimal
ER	Receptor de Estrógenos
HGH	Hormona Humana del Crecimiento
HP1 alfa	1 Alfa Proteína Heterocromatina
HPS	Proteínas de Choque Térmico
IGF-1	Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1)
IMC	Índice de Masa Corporal
mtDNA	Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial
mTOR	Célula Diana de la Rapamicina en Mamíferos
NF-KB	Factor Nuclear KB
PR	Receptor de Progesterona
PI3K	Vía de la Fosfatidilinositol-3-kinasa
RB	Retinoblastoma
ROS	Especies Reactivas de oxígeno
SIRT	Sirtuína
TAMs	Macrófagos Asociados al Tumor
TP53	Proteína Tumoral p53
VEGF-A	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular A

FIGURAS

Figura 1. Marcas distintivas del envejecimiento. *Imagen modificada de López-Otín et al.¹*

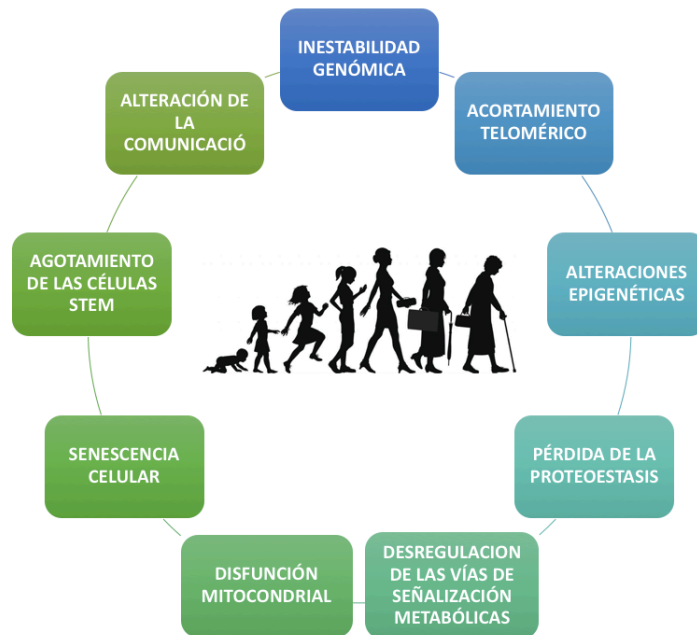


Figura 2. Gráfica en la que se representa el efecto de la edad sobre la incidencia del cáncer de mama a nivel mundial. *Imagen modificada del Informe Globocan de 2012.³*

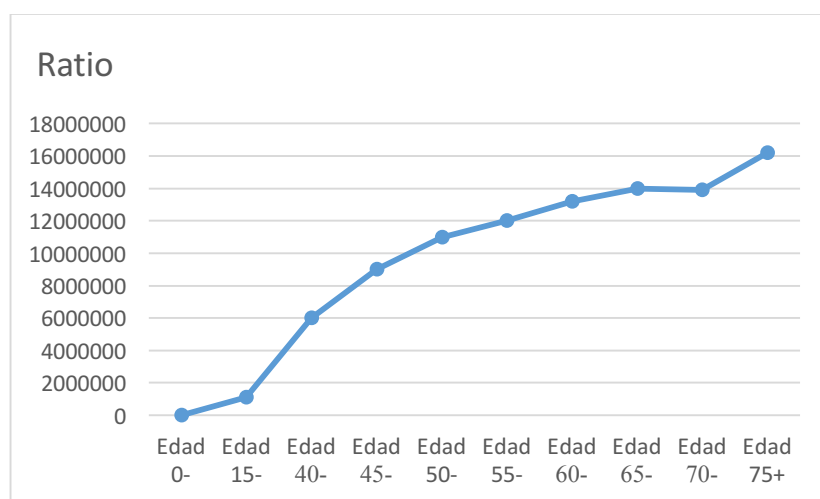


Figura 3. Marcas distintivas del cáncer de mama. *Imagen modificada de Hanahan et al.*⁹

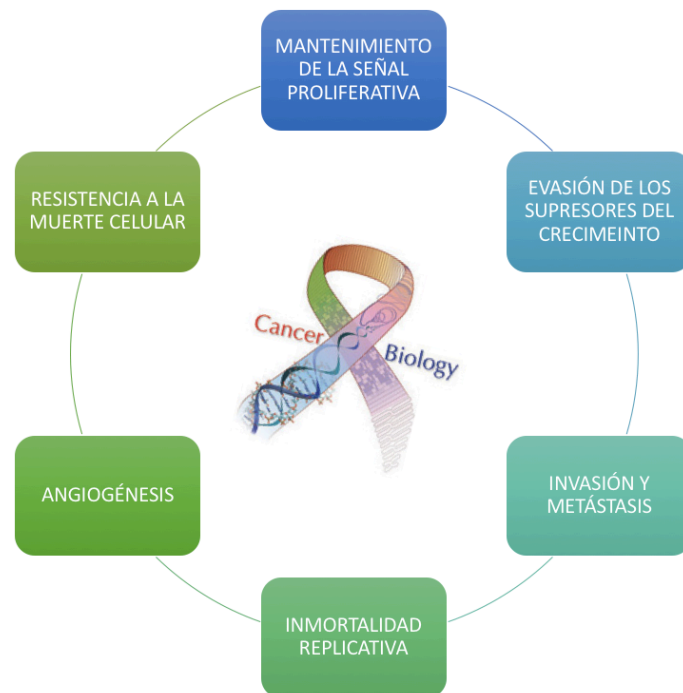
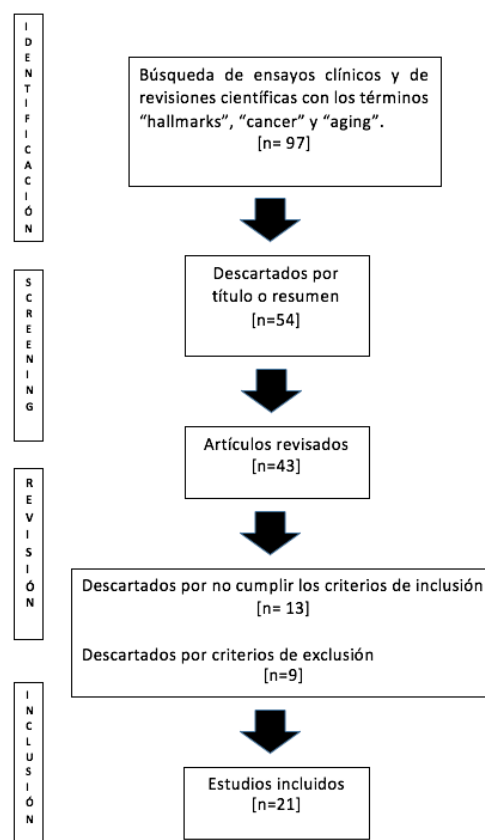


Figura 4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios. *Figura de elaboración propia.*



TABLAS

Tabla 1. Epidemiología del cáncer de mama. *Tabla de elaboración propia.*⁴⁻⁷

FACTOR	GRUPO DE ALTO RIESGO
Edad	<i>Personas mayores de 65 años</i>
Localización geográfica	<i>Países desarrollados</i>
Edad de la menarquia	<i>Menarquia antes de los 11</i>
Edad de la menopausia	<i>Menopausia posterior a los 54 años</i>
Edad del primer embarazo	<i>Primer hijo en torno a los 40 años</i>
Historia familiar	<i>Cáncer de mama en familiares de primer grado a una edad temprana. Mutaciones genéticas en el gen BCRA1 y BCRA2</i>
Enfermedad benigna anterior	<i>Hiperplasia atípica</i>
Dieta	<i>Alta ingesta de grasas saturadas</i>
Peso corporal	<i>IMC >35</i>
Consumo de alcohol	<i>Ingesta entre 15-30g diarios</i>
Exposición a radiación ionizante	<i>Exposición anormal en mujeres jóvenes después de 10 años</i>
Anticonceptivos orales	<i>Uso actual y 10 años posteriores a su abandono en mujeres menores de 20 años</i>
Terapia hormonal sustitutiva	<i>Uso actual y los 4 años siguientes a su abandono</i>
Dietilestilbestrol	<i>Administrado durante el embarazo</i>

Tabla 2. Subtipos moleculares del cáncer de mama con sus principales características. *Tabla de elaboración propia.*⁸

SUBTIPOS		CARACTERÍSTICAS
<u>LUMINALES</u> Recuerdan al componente epitelial liminal de la mama	<i>LUMINAL A</i> (55%)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Expresan el ER a nivel transcripcional y proteico en niveles más altos.</i> – <i>Suelen ser PR-</i> – <i>Suelen ser HER2-</i> – <i>Terapia endocrina.</i>
	<i>LUMINAL B</i> (11%)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Tasa de proliferación elevada.</i> – <i>Propensos a grados superiores.</i> – <i>Expresión del ER a niveles más bajos.</i> – <i>PR –</i> – <i>HER2 +</i> – <i>Quimioterapia y tratamiento hormonal</i>
<u>ERBB2+</u> Amplificación y sobreexpresión del gen HER2 (12%)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>ER-</i> – <i>PR-</i> – <i>HER2+</i> – <i>Mal pronóstico. Propensos a grado III.</i> – <i>Quimioterapia neoadyuvante.</i> 	
<u>NORMAL-LIKE</u> (9%)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>ER+</i> – <i>PR+</i> – <i>De menor tamaño.</i> – <i>En mujeres post-menopáusicas.</i> 	
<u>BASAL</u> (triple negativo) A partir de células basales o mioepiteliales (13%)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>ER-</i> – <i>PR-</i> – <i>HER2-</i> – <i>Engloban a la mayoría de los tumores por mutación en BCRA1.</i> – <i>Curso clínico agresivo. Menor supervivencia.</i> – <i>Carecen de terapia sistémica dirigida estándar.</i> – <i>Pacientes jóvenes.</i> – <i>Mayor riesgo de recidiva local y regional.</i> 	

ER: Receptor de estrógenos; **PR:** Receptor de progesterona; **HER 2:** Gen que codifica el receptor 2 del factor de crecimiento epidémico humano.

Tabla 3. Marcas distintivas del envejecimiento analizadas en cada artículo. Tabla de elaboración propia.

MARCA DISTINTIVA		REFERENCIA
Inestabilidad genómica		<i>1,10,11</i>
Acortamiento telomérico		<i>1,12</i>
Alteraciones epigenéticas	Modificación de las histonas	<i>1,13</i>
	Metilación del DNA	<i>1</i>
	Remodelación de la cromatina	<i>1,14</i>
Pérdida de la proteostasis		<i>1,15,16,17</i>
Desregulación de las vías de señalización metabólicas		<i>1,18,19</i>
Disfunción mitocondrial	ROS	<i>1,16,20</i>
	Biogénesis e integridad mitocondrial	<i>1,21,22</i>
	Mitohormesis	<i>1</i>
Senescencia celular		<i>1,17</i>
Agotamiento de las células STEM		<i>1</i>
Alteración de la comunicación intercelular		<i>1,23</i>

Tabla 4. Marcas distintivas del cáncer de mama analizadas en cada estudio. *Tabla de elaboración propia.*

MARCA DISTINTIVA		REFERENCIA
Mantenimiento de la señal proliferativa		9,24-26
Evasión de los supresores del crecimiento		9,26
Invasión y metástasis		9,24,25,27
Inmortalidad replicativa		9,24,25
Angiogénesis		9,24
Resistencia a la muerte		9,24-26
Características habilitadoras	Inestabilidad genómica	9, 25,26,27
	Inflamación	9